

**Zur Frage der Sensibilität und
Spezifität der Trockenblut MKR II**

Enayatollah Yazdani



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. A. Marchionini

**Zur Frage der Sensibilität und
Spezifität der Trockenblut MKR II**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Enayatollah Yazdani
aus Yazd/Iran

München
1959



5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. K. MEINICKE

Correferent: Prof. Dr. A. MARCHIONINI

Dekan: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 1.12.1959

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

INHALT

	Seite
I. Die Geschichte der Lues-Serologie	
a) Makroreaktionen	5
b) Mikroreaktionen	7
II. Die Trockenblut-MKR II von A. CHEDIAK und ihre Modifikationen	8
III. Die quantitative Trockenblut-MKR II	13
IV. Die Vor- und Nachteile der Trockenblut-MKR II	15
V. Eigene Versuche über die Trockenblut-MKR II	19
a) Bestimmung der zeitlichen Abschwächung	21
b) Vergleich des Filtrierpapierverfahrens mit dem Objektträgerverfahren	21
VI. Eigene Modifikation der Trockenblut-MKR II	28
VII. Diskussion	31
VIII. Zusammenfassung	33
IX. Literatur	35

GESCHICHTE DER LUES-SEROLOGIE

Nach der Entdeckung des Treponema-Pallidum im Jahre 1905 durch F. SCHAUDINN und E. HOFFMANN wurden zum serologischen Lues-Nachweis eine Reihe von Makro- und Mikro-Reaktionen entwickelt, deren Geschichte im folgenden kurz aufgezeigt werden soll.

a) Makroreaktionen:

Im Jahre 1906 gelang es erstmalig dem deutschen Forscher BRUCK, auf Anregung von NEISSER und unter Mitarbeit von WASSERMANN die von BORDET-GENGOU 1901 entdeckte Methode zum Nachweis von Antikörpern bei Infektionskrankheiten (Komplementbindungsreaktion) zu modifizieren und für die Diagnose der Lues nutzbar zu machen.

Wegen der verhältnismäßig schwierigen Technik der Komplementbindungsreaktion war es seit ihrer Veröffentlichung im Jahre 1906 das Bestreben der Serologen, die Serodiagnostik der Lues möglichst zu vereinfachen. Im Jahre 1917 gelang es erstmalig E. MEINICKE neben der Komplementbindungsreaktion (K. B. R.) auf Lues eine einfache und brauchbare Flockungsreaktion zu entwickeln (22).

Die Untersuchungen DOLDs brachten einen neuen Fortschritt auf dem Gebiete der Luesdiagnostik. Er wies nach, daß der sichtbaren Flockung eine Trübung des Mediums zeitlich vorausgeht (29).

DOLD arbeitete die von SACHS und GEORGI 1918 entwickelte Flockungsreaktion (S. G. R.) zu einer Trübungsreaktion um und konnte damit erreichen, daß das Ergebnis dieser Methode nach wenigen Stunden abgelesen werden kann, während die Originaltechnik der S. G. R. 24 Stunden bis zu ihrer Ablesung benötigt.

Auf Grund der Erfahrungen DOLDs arbeitete E. MEINICKE (29) seine zweite Flockungsreaktion aus, die er "MEINICKE-TRÜBUNGSREAKTION" (M. T. R.) nannte. Charakteristisch für diese Methode ist die Verstärkung der Organextrakte durch TOLU-BALSAM, wodurch die Trübungsreaktion sensibler wird. Er verdreifachte die Menge des Balsams; mit diesem verstärkten Antigen konnte er eine neue Reaktion entwickeln, die er "MEINICKE-KLÄRUNGSREAKTION" (M. K. R.) nannte. E. MEINICKE bezeichnete sie deswegen als Klärungsreaktion, weil ein positives Ergebnis durch Sedimentierung der Flocken, d. h.

durch Klärung der Flüssigkeit, angezeigt wird.

Als weitere Seroreaktionen, die noch heute ihre praktische Bedeutung beibehalten haben, sind die von KAHN entwickelte Flockungsreaktion, die Ballungsreaktion von R. MÜLLER 1925, die Citocholreaktion von SACHS und WITEBSKY und die von GAEHTGENS 1929 bekanntgegebene sogenannte "PALLIDA-REAKTION" zu nennen.

Bei letzterer Reaktion verwendet man ein Trponemen-Antigen, das aus apathogenen Reitertrponemen gewonnen wird. Mit dieser Reaktion wird ein gegen das Protein der Kulturreponemen gerichteter, für Lues charakteristischer, aber nicht spezifischer Antikörper nachgewiesen. JAHNEL (54) hat die verschiedensten als Pallidakulturen angesehenen Stämme eingehend geprüft und vertritt den Standpunkt, daß es sich nicht um Kulturen des *Treponema pallidum* handelt, sondern um solche von saprophytischen Genitalspirochaeten. Es werden heute die sogenannten Pallidakulturen nicht mehr als Kulturen der Syphilisspirochaeten anerkannt. Der Name der Reaktion ist eigentlich irreführend. Der besondere Wert dieser Reaktion von GAEHTGENS liegt darin, daß es gelingt, mit dem Antigen aus Kulturreponemen einen anderen Antikörper als mit den bisher gebräuchlichen Lipoid-Bindungsreaktionen serologisch nachzuweisen.

M. PANGBORN isolierte im Jahre 1941 ein Phosphatid aus einem alkoholischen Rinderherzextrakt, das sie Cardiolipin nannte; dieser Stoff ist für sich allein serologisch nicht aktiv und besitzt nur in Verbindung mit Lecithin, Cholesterin bzw. Tolu-Balsam eine ausreichende serologische Aktivität.

Ein ähnliches serologisch aktives Phosphatid wie Cardiolipin isolierte UROMA (Finnland) im Jahre 1949 aus Weizenkeimlingen. Er nannte das chemisch definierbare Endprodukt "Sitolipin". Dieses dient ebenfalls zum Nachweis von Lipoid-Reaginen in der Lues-Serodiagnostik. UROMA, REIN und FEGELER berichteten, daß die Ergebnisse weitgehend mit denen des Cardiolipins übereinstimmen.

Die Reaktionen wie Wa. R., M. K. R., M. T. R., S. G. R., Citocholreaktion, S. E. R. (sog. Pallida-Reaktion), T. B. R. u. a. gehören zu den klassischen Seroreaktionen (10), die zwar für die Lues charakteristisch, aber nicht spezifisch sind.

Der Versuch, eine spezifische Antigen-Antikörper-Reaktion auf Lues zu entwickeln, mißlang, da die Züchtung oder Lebenderhaltung von menschenpathogenen *Treponemata pallida* nicht möglich war. NELSON beschäftigte

sich im Jahre 1948 eingehend mit der Frage der Züchtung von *Treponemata pallida* auf künstlichen Nährböden. Gemeinsam mit dem Chemiker MAYER entwickelte er einen flüssigen Nährboden (Basalmedium). Es kam zwar zu keiner Vermehrung der Treponemen in diesem Medium, sie behielten jedoch bis zum 14. Tage ihre Beweglichkeit und Virulenz. NELSON gelang es, nun eine spezifische Reaktion auf Lues auszuarbeiten, wobei er die im Basalmedium aufgeschwemmten Treponemen als Antigen benutzte. Diese Reaktion wurde von den Entdeckern als *Treponema-pallidum*-Immobilisierungstest (T. P. I.) bzw. NELSON-Test bezeichnet. Es werden bei diesem Test, dessen Technik sehr schwierig ist, die virulent erhaltenen Spirochaeten dem zu untersuchenden Serum beigegeben. Sind in dem Patientenserum spezifische Antikörper auf Lues vorhanden, so werden die Treponemen immobilisiert.

b) Mikroreaktionen:

Mikro- und Schnellreaktionen werden in großer Zahl in den verschiedensten medizinischen Gebieten angewandt. Sie spielen in der Diagnostik eine bedeutende Rolle und nehmen in der Serologie einen breiten Raum ein.

Nach der Veröffentlichung der Komplementbindungsreaktion (K. B. R.) wurden von vielen Autoren - LANDSTEINER und MÜLLER 1909, DUNGERN 1910, HALLE und PRIBRAM 1916, BERCELLER 1919 und anderen - Mikro-K. B. R. beschrieben (22).

Im Jahre 1924 schrieb ZEISSLER über die Mikro-K. B. R.-Methode, daß sie keine große Verbreitung fand, E. MEINICKE erklärte sie 1925 sogar für unbrauchbar. Der gleichen Auffassung war K. Fr. STEIGNER 1957; er hielt die Mikro-K. B. R. in der Lues-Serologie für nicht durchsetzbar (22).

Da die Zahl der Mikro- und Schnellreaktionen groß - sie beträgt über 170 (22) - und die Literatur darüber sehr umfangreich ist, sollen die Mikro- und Schnellreaktionen, die sich in der Lues-Serologie als verwendbar erwiesen haben, nur kurz erwähnt werden. Auf diejenigen, die mit der Trockenblut-Reaktion in Zusammenhang stehen, soll noch ausführlich eingegangen werden.

Nach den für die Lues-Diagnostik brauchbaren Flockungsreaktionen von E. MEINICKE, SACHS und GEORGI, KAHN und MÜLLER traten in den Jahren 1925 - 27 auch die Mikro-Flockungsreaktionen in den Vordergrund (22).

Eine Lues-Mikro-Flockungsreaktion mit Blutserum wurde erstmalig im Jahre 1925 von E. MEINICKE entwickelt. KLINE beschrieb 1927 die in Amerika vielfach durchgeführte Mikro-Präcipitationsreaktion. Seit längerer Zeit

bringen die Behringwerke zur serologischen Luesschnelldiagnose einen alkoholischen, cholesterinisierten Rinderherzextrakt in den Handel, der es gestattet entweder Blut-Serum oder Liquor mit der von IDE 1936 beschriebenen Technik zu untersuchen. Die Beurteilung dieser Reaktion ist sehr unterschiedlich ausgefallen.

Bei der Technik der von E. MEINICKE entwickelten Methode wird erstmalig die Schwierigkeit der Venenpunktion dadurch umgangen, daß man das Blut aus der Fingerbeere oder aus dem Ohrläppchen oder, bei Säuglingen, aus der Ferse entnimmt und in Kapillaren auffängt. Durch Zentrifugieren der Kapillaren wird das Serum gewonnen. Eine bestimmte Menge hiervon wird mit der Extraktverdünnung auf einem Objektträger gemischt, nach einstündiger Aufbewahrung in einer feuchten Kammer mit schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop betrachtet und das Ergebnis abgelesen. Bei stark positivem Serum ballen sich die Körnchen zu ganz dicken, fast schwarz aussehenden Flocken und Schollen zusammen, wobei leere, helle Zwischenräume zu sehen sind. (Abb. 1, Seite 9). Im Falle schwach positiver Reaktionen sind die Flocken kleiner und die Zwischenräume mit mehr oder weniger Körnchen ausgefüllt (Abb. 2, Seite 9). Ist das Serum negativ, so ist im Gesichtsfeld eine gleichmäßige, gelb-bräunliche Körnelung zu sehen (Abb. 3, Seite 9). Zeigt das mikroskopische Bild nur eine unregelmäßige, aber noch keine deutliche Flockung, so ist die Reaktion als zweifelhaft zu bezeichnen.

Unter Zugrundelegung der oben beschriebenen Technik der Meinicke-Mikro-Reaktion arbeitete 1932 der kubanische Serologe A. CHEDIAK die Trockenblut-MKR II aus.

Die gleichen charakteristischen Ausflockungen, die schon E. MEINICKE 1925 bei seiner Mikroreaktion gesehen hatte (15), beobachtete 1932 auch A. CHEDIAK bei der Trockenblut-MKR II: er fand, daß man das auf dem Objektträger angetrocknete Kapillarblut mit NaCl-Lösung auflösen kann. Dadurch gewann er die für die Reaktion bedeutungsvollen Reagine des Blutes wieder und untersuchte sie.

Die Original-Technik der Trockenblut-MKR II nach CHEDIAK ist folgende:

Aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere wird ein Tropfen Blut auf einem Objektträger aufgefangen und durch Verrühren defibriert. Man läßt das Blut an der Luft antrocknen und bringt 0,015 ccm einer Lösung, die 3,5%ige NaCl und 0,03 % Soda enthält, darauf. Durch Verreiben löst man den getrockneten Tropfen und bringt das lackfarben gewordene Blut in einem

Abb. 1

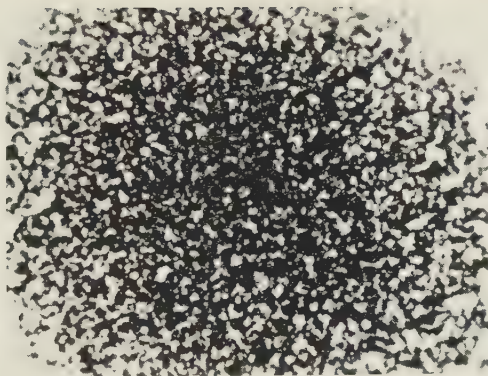


Abb. 2



Abb. 3



Paraffinring von 1 1/2 cm Durchmesser auf einen anderen Objektträger. Hinzukommen 0,03 ccm des mit 3,5%iger NaCl-Lösung verdünnten Original-Standard-Extraktes für die MKR II, nachdem beide-Lösung und Extrakt-vorher getrennt auf $+56^{\circ}\text{C}$ erwärmt, dann gemischt und zum Nachreifen nochmals 2 Minuten in das Wasserbad von $+56^{\circ}\text{C}$ gestellt wurden; hierauf ist die Lösung gebrauchsfertig. Jetzt bringt man sie auf den Objektträger und schüttelt diesen etwa 3 Minuten lang. Danach kann die Reaktion sofort oder nach halbstündigem Aufenthalt in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur abgelesen werden (über die Ablesung siehe Seite 8).

In Deutschland wurde die CHEDIAK-Trockenblut-MKR II 1934 durch eine Veröffentlichung von P. DAHR eingeführt. Dieser verwendete bei der Durchführung der Technik an Stelle des von A. CHEDIAK benutzten Paraffinringes Ceresin (Ceresin ist eine wachsartige Substanz, die sich bei Hitze und Kälte wie Wachs verhält). Er empfahl außerdem, die Reaktion erst nach einstündiger Aufbewahrung des Serum-Extrakt-Gemisches in einer feuchten Kammer im Mikroskop zu betrachten.

P. DAHR beseitigte jedoch nicht die prinzipiellen und technischen Mängel, welche nach den Angaben von E. MEINICKE und R. FISCHER der CHEDIAK-Trockenblut-Reaktion noch anhafteten (30). Der Mangel dieser Methode bestand in erster Linie darin, daß A. CHEDIAK, ebenso wie P. DAHR, die Reaktion nur mit der ersten Serie der MKR II durchführten. Dadurch wurden die sogenannten überstark positiven Seren, die nur durch die zweite Serie zu erkennen sind, nicht erfaßt; außerdem war eine quantitative Bewertung der Reaktionsstärke bei der Durchführung der Versuche mit nur einer Serie nicht möglich. Der Vorteil des Ansatzens einer starken und schwachen Serie liegt darin, daß die Reaktion als grob-quantitativ zu bewerten und das Zonenphänomen zu erkennen ist. KO-DA-GUO (26) berichtete 1938 darüber, daß bei der CHEDIAK-Trockenblut-MKR II, die nur mit einer Serie durchgeführt wird, Schwierigkeiten entstehen, die Reaktionsstärke quantitativ und zahlenmäßig zu bewerten.

Ein weiterer Mangel war, daß sowohl CHEDIAK als auch DAHR mit Objektträgern arbeiteten, die nur in besonderen Blechkästen mit Einsätzen verschickt werden konnten, was versandtechnisch ungünstig war (39).

1938 gelang es KO-DA-GUO (26), die eben angeführten Schwierigkeiten dadurch zu umgehen, daß er anstelle von Objektträgern ein besonderes Filtrierpapier (Abb. 4) verwendete, auf welchem er die Blutropfen auffing; dafür waren zwei ausgestanzte kreisrunde Filtrierpapierblättchen vorgesehen, wobei darauf zu achten war, daß die beiden Papierkreise völlig mit Blut

durchtränkt waren. - Das getrocknete, mit Blut durchtränkte, runde Papierstückchen wird mit einer Pinzette herausgerissen und auf einem hohlgeschliffenen Objektträger mit NaCl-Lösung überschichtet.

Während CHEDIAK (4) diesem Fließpapierverfahren seine volle Anerkennung aussprach, lehnten U. SCHNEEWEISS (47) und andere Autoren diese Methode wegen zu geringer Empfindlichkeit ab.

Hpt.-Nr.
 Einsender

.....
 Name des Pat. Datum

GUO (27) berichtete über seine Papiermethode selbst, daß sie etwas weniger sensibel sei als die Objektträgermethode. Er wies darauf hin, daß der Wert der Fließpapiermethode nicht überschätzt werden dürfe. Ein Verfahren, bei dem man nur mit geringen Blutmengen arbeitet, ist erfahrungsgemäß häufig weniger empfindlich und meist mit mehr Fehlerquellen behaftet, als Reaktionen, bei denen man wesentlich größere Serum- und Extraktmengen zur Verfügung hat.

Bei der Fließpapiermethode arbeitete GUO (26) mit zwei Versuchsserien. Dabei verwendete er das gleiche Extrakt-Kochsalzgemisch wie es für die M. K. R. II angegeben ist.

Während VOGT 1938 zum Auflösen des angetrockneten Blutropfens 3,5%ige NaCl-Lösung empfahl, verwendeten E. MEINICKE und R. FISCHER für die von ihnen 1940 angegebene Trockenblut-M. K. R. II physiologische Kochsalzlösung (30), da sie die Auffassung vertraten, daß die Wiedergewinnung der wirksamen Serumstoffe durch Auflösen des Blutropfens mit physiologischer NaCl-Lösung am leichtesten möglich ist.

Außerdem berichteten sie in der gleichen Arbeit über Parallelversuche mit defibriniertem und nicht defibriniertem Blut, bei denen sie eine vollständige Übereinstimmung der Ergebnisse feststellen konnten. Sie sprachen sich gegen die Notwendigkeit der Defibrinierung des Blutes aus und wollten dadurch eine Verunreinigung des Serums, die bei der Durchführung der Defibrinierung nicht zu vermeiden ist, verhindern.

Auch CHEDIAK (4) bestätigte diese Auffassung und berichtete, daß das Defibrinieren des Blutes einige Gefahren in sich birgt, wenn es nicht gründlich durchgeführt wird. Die Reaktionsflüssigkeit enthält in diesem Falle ungelöste

Blutreste und gelöste Serumbestandteile, die nicht nur beim Ablesen das Gesichtsfeld stören, sondern auch im negativen Falle eine Vortäuschung positiver Ergebnisse verursachen.

J. HÄMEL (20) modifizierte das GUO'sche Verfahren in der Weise, daß er zum besseren Auslaugen des Blutserums aus dem Filtrierpapier ein Serum-Kochsalz-Gemisch verwendete. Das auf dem Filtrierpapier getrocknete Blut wurde mit sicher Wa.R. negativem, 1:5 mit 0,85%iger NaCl-Lösung verdünntem, menschlichem Serum 20 Minuten extrahiert. Nach Entfernung des Filtrierpapiers wurde ein Tropfen (ca. 0,1 ccm) Extraktverdünnung hinzugefügt; das Gemisch wurde 1 1/2 Stunden in der feuchten Kammer bei Zimmertemperatur aufbewahrt und danach unter dem Mikroskop abgelesen.

J. HÄMEL arbeitete mit folgender Extraktverdünnung:

- I. 10 ccm 3,5%ige NaCl-Lösung
- II. 1 ccm Original-MKR-II-Extrakt und 1 Tropfen einer 1%igen alkoholischen Tolu-Balsam-Lösung.

I. und II. wurden getrennt 10 Minuten bei 56°C im Wasserbad erwärmt, darauf gemischt und wieder 2 Minuten zum Nachreifen in das Wasserbad gestellt; dann konnte das Gemisch verwendet werden.

Die 1939 von E. MEINICKE und R. FISCHER (30) ausgearbeitete Trockenblut-Methode wurde 1951 von R. FISCHER und M. TORCHI (16) modifiziert und die Reaktion an einem Material von 300 Patienten, darunter 150 Luikern, durchgeführt.

Die Technik dieser modifizierten Methode ist folgende:

Zwei nebeneinander auf einem Objektträger angetrocknete Blutropfen werden mit NaCl-Lösung überschichtet; nach Ablauf einer halben Stunde wird aus einer Tropfpipette die Extraktverdünnung für die beiden Serien der MKR II direkt hinzugegeben. Die Ablesung erfolgt nach einstündigem Aufenthalt in einer feuchten Kammer.

Nach der Meinung der Verfasser ist die Sensibilität dieser Reaktion den anderen Trockenblut-Modifikationen überlegen. Sie berichteten, daß bei der Durchführung der Versuche ein Extrakt verwendet wurde, dessen Sensibilität schärfer eingestellt war als bisher. Jedoch lassen sich wegen der verschiedenen Empfindlichkeit der Extrakte keine vergleichenden Resultate erzielen.

1954 berichtete R. FISCHER (17) über eine neue Modifikation der Trockenblut-MKR II, welche eine Verbindung zwischen der von E. MEINICKE und R. FISCHER modifizierten, von R. FISCHER und M. TORCHI weiterhin vereinfachten Trockenblut-MKR II und dem VDRL-Test darstellt.

Die Technik dieser kombinierten Methode ist folgende:

Auf einem Objektträger werden nebeneinander 3 Tropfen Blut aufgefangen. Nun werden der linke und mittlere Tropfen mit je einem Tropfen physiologischer NaCl-Lösung, für die Trockenblut-MKR II modifiziert von R. FISCHER und M. TORCHI, aufgelöst. Der rechte Tropfen wird mit der für den VDRL-Test gepufferten Lösung aufgelöst und Cardioliipin-Extrakt in derselben Weise wie für den VDRL-Test hinzugegeben.

R. FISCHER (17) schrieb, daß er mit dieser 3-Tropfen-Technik in über 100 Blutproben Lueskranker verschiedener Stadien bzw. luesnegativer Patienten eine nahezu völlige Übereinstimmung mit den Ergebnissen der MKR II und des VDRL-Testes festgestellt habe. Nun sind die von dem Autor durchgeführten 100 Blutproben sicher eine zu kleine Zahl, als daß hieraus ein allgemeines gültiges Urteil abgeleitet werden könnte.

DIE QUANTITATIVE TROCKENBLUT-MKR II

Wie K. MEINICKE in seiner Arbeit aus dem Jahre 1956 berichtet (33), ist auch eine quantitative Reaktion mit einem angetrockneten Bluttröpfchen in der Trockenblut-MKR II durchführbar.

Der angetrocknete Bluttröpfchen wird mit 0,1 ccm der von K. MEINICKE angegebenen Verdünnungslösung ($\text{KH}_2\text{PO}_4 = 0,8715 \text{ g}$;

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 4,7980 \text{ g}$; $\text{NaCl} = 1,25 \text{ g}$; $\text{HgCl}_2 = 0,0625 \text{ g}$; $\text{PH} = 7,4$ Aqua dest.

ad 100 ccm) überschichtet. Die mit der gepufferten Sublimat-Kochsalzlösung beschickten Präparate kommen für 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur in eine feuchte Kammer. Während dieser Zeit lösen sich das Serum und der Blutfarbstoff auf, so daß sich die gepufferte Lösung auf den Präparaten rötlich verfärbt. 0,05 ccm der so gewonnenen Reaktionsflüssigkeit werden in einer Verdünnungsreihe angesetzt. Ein Tropfen der Flüssigkeit wird aus jedem Röhrchen der Verdünnungsreihe mit der gepufferten Sublimat-Kochsalzlösung entnommen und auf einen in 10 gleiche Felder unterteilten Objektträger gebracht. Die Extraktverdünnung für die MKR II wird in der üblichen Weise angesetzt und jeweils 1 Tropfen des Extraktverdünnung mit 1 Tropfen der Serum-

verdünnung auf dem Objektträger vermischt. Die Präparate kommen wieder in die feuchte Kammer. Nach einer Stunde wird das Ergebnis abgelesen. Die Bewertung des serologischen Titors ist durch den Umstand etwas erschwert, daß die Serumverdünnung jeweils mit der doppelten Menge der Pufferlösung vorgenommen wird, d. h. auf die Verdünnung von 1:500 folgt als nächste schon die Verdünnung von 1:1000. Es ist zweckmäßig, zwischen das letzte positiv anzeigende Verdünnungsröhrchen und das nächstfolgende negative weitere Verdünnungsstufen einzuschalten.

Die Bedeutung der Trockenblut-MKR II für die Diagnose der Lues

KOLLE und EVERS (53) konnten durch ihre Tierversuche zeigen, daß die Syphilis bei den Tieren auch ohne manifeste Erscheinungen verlaufen kann. Sie hatten beobachtet, daß Kaninchen, deren Hoden man mit *Trponemata-Pallida* beimpft hatte, nicht immer einen syphilitischen Primäraffekt zeigten, sondern etwa 10 % der Versuchstiere ohne manifeste Erscheinung blieben. Auch KOLLE und SCHLOSSBERGER (54) wiesen nach, daß sich gewisse Probleme der Syphilispathogenese sehr gut an der weißen Maus studieren lassen. Nach subkutaner, intravenöser, subskrotaler und intratestekulärer Injektion erzielt man bei dieser Tierart fast immer eine Allgemeininfektion, die sich durch Organverimpfung auf Kaninchen nachweisen läßt. Irgendwelche manifesten Krankheitserscheinungen werden bei der Maus niemals beobachtet. Sowohl diese Versuche als auch klinische und experimentelle Beobachtungen beweisen, daß eine solche - durch Übersehen des Primäraffektes - zunächst unerkannt verlaufende Infektion auch bei Menschen vorkommen kann. Diese Kranken zeigen Blutveränderungen, die für Lues charakteristisch sind. Eine Blutuntersuchung ermöglicht die Erfassung unerkannter Luiker. Da die Untersuchung größerer Bevölkerungsgruppen - sie ermöglicht nicht nur eine Erkennung frischer, sondern auch unerkannt verlaufender Infektionen - auf Schwierigkeiten technischer und vor allem finanzieller Art stößt, empfiehlt sich hierfür die einfache Trockenblut-MKR II. Nur dadurch kann den in der Folgezeit zu erwartenden syphilitischen Späterscheinungen wie Gefäßberkrankungen, Gehirnsyphilis, Tabes, Paralyse, der tertiären Syphilis der Haut usw. rechtzeitig vorgebeugt werden.

DIE VOR- UND NACHTEILE DER TROCKENBLUT-MKR II

I. Schnelligkeit:

1940 berichteten E. MEINICKE und R. FISCHER (31), daß ein Laborant ohne jede Assistenz innerhalb von 6 Stunden 120 Trockenblutproben vollkommen ausführen und die Ergebnisse auswerten kann.

P. DAHR (8), der die Technik nach CHEDIAK modifizierte, schrieb, daß 4 eingearbeitete Laboranten durchschnittlich 500 Proben mit Versand und Reinigungsarbeiten täglich ausführen können.

Auch uns gelang es, mit der modifizierten Technik von E. MEINICKE und R. FISCHER in 3 Stunden 60 Versuche vollkommen durchzuführen und die Resultate einzutragen. Dabei ist aber die Schnelligkeit jeglicher Reaktion von der jeweils verwandten Technik abhängig.

II. Blutentnahme:

Zahlreiche Autoren wie R. MÜLLER (35), W. SAUER (41), J. HÄMEL (21), W. SAUER und I. MATTHISEN (42), D. G. R. FINDEISEN (14) und E. SCHALLER (44) halten es für sehr günstig, wenn die Venenpunktion durch die Blutentnahme aus der Fingerbeere oder dem Ohr läppchen ersetzt wird. Sie ist unauffällig, harmlos, billig, nicht belästigend und vor allem schnell. Die Venenpunktion ist ein bedeutenderer Eingriff und soll daher in der Regel nur vom Arzt vorgenommen werden. Außerdem ist diese Art der Blutentnahme verhältnismäßig umständlich und zeitraubend und daher für die Reihenuntersuchung nicht geeignet. Bei manchen Kranken, z. B. Kindern und Adipösen, kann die Venenpunktion schwierig sein. Die Blutgewinnung aus der Fingerbeere und dem Ohr läppchen hingegen kann durch Pflegepersonal erfolgen. Sie erfordert lediglich eine Lanzette oder eine FRANKESche Nadel. Sie bietet sowohl für den Untersuchenden als auch für den Untersuchten einen wesentlichen Vorteil hinsichtlich Einfachheit und Zeitersparnis.

E. SCHALLER (44), G. BÖHME (2) und A. CHEDIAK (4) äußerten einstimmig und unabhängig voneinander, eine Blutentnahme aus der Fingerbeere oder dem Ohr läppchen sei auch deswegen zu bevorzugen, weil sie nicht, wie eventuell die Venenpunktion, den Patienten an eine Untersuchung auf Geschlechtskrankheiten denken läßt.

III. Kosten:

Die Trockenblut-Reaktion ist im Vergleich zu anderen Lues-Seroreaktionen bedeutend billiger. Häufig hängt letzten Endes die Durchführung einer Reihenuntersuchung von der Kostenfrage ab.

Nach der Angabe von O. ERNST und K. MÜHLENS (11) beträgt der Aufwand für eine Trockenblutprobe (Technik nach A. CHEDIAK modifiziert von P. DAHR) nach dem 2. Weltkrieg etwa 3 - 5 Pfg., nach FINDEISEN (14) 10 - 15 Pfg. (Technik nach A. CHEDIAK), nach W. SAUER und I. MATTHISEN (Technik modifiziert von GUO) (42) etwa 30 Pfg., nach N. GOLLNICK und H. MAYER (Technik nach CHEDIAK) 35 Pfg. und nach SEIDENKRANZ (Technik nach GUO-Fließpapierverfahren) etwa 50 Pfg. (22).

Diese unterschiedlichen Kostenangaben dürften, abgesehen von den veränderten Preisverhältnissen vor und nach dem Krieg durch die Zugrundelegung von unterschiedlichen Sach- und Personalkosten sowie durch die verschiedenen technischen Methoden bedingt sein.

IV. Spezifität und Sensibilität:

J. KATHE (24) hält die Trockenblut-MKR II nach CHEDIAK auf Grund von 400 Untersuchungen an Luikern für leistungsfähig, den anderen Flockungsreaktionen gegenüber für durchaus gleichwertig und der Wa. R. an Empfindlichkeit überlegen. Der Autor empfiehlt eine ausgedehnte Anwendung dieser Reaktion, sowohl zur diagnostischen Klärung verdächtiger Luesfälle als auch zur Untersuchung ganzer Bevölkerungsgruppen. Er konnte die Lues I in 85 % der Fälle und die Lues II fast ausnahmslos serologisch durch die Trockenblut-MKR II nach CHEDIAK erfassen.

D. G. R. FINDEISEN (13 und 14) schrieb 1951 und 1952: "Die Trockenblut-MKR II nach CHEDIAK ist der Wassermann'schen Reaktion (Original-Technik) an Spezifität und Sensibilität überlegen."

wir sind (S.26) durch unsere Vergleichsuntersuchungen der Trockenblut-MKR II (Technik modifiziert von E. MEINICKE und R. FISCHER) mit der Wa. R. (modifiziert von KOLMER) und anderen klassischen Seroreaktionen zu folgender Auffassung gekommen: die von uns angewandte Trockenblut-Technik zeigte fast völlige Übereinstimmung mit der MKR II, ist aber an Empfindlichkeit der Pallida-Reaktion und Wa. R. etwas überlegen. Die Citochol-Reaktion ergab jedoch wegen des empfindlicher eingestellten Extraktes noch etwas sensiblere Resultate als die Trockenblut MKR II.

Nach den Angaben von P. GÜNDNER (19) wurde bei 7406 ambulanten Patienten unauffällig die Trockenblut-MKR II durchgeführt; dabei wurden 43 Luiker gefunden. Der Autor empfahl, bei jeder Blutentnahme in medizinischen Laboratorien unaufgefordert auch eine Trockenblut-Reaktion anzustellen.

D. G. R. FINDEISEN (13) hielt die Trockenblut-MKR II nach A. CHEDIAK für eine vollwertige Luesreaktion. Er schrieb: "Die Trockenblut-MKR II, modifiziert von E. MEINICKE und R. FISCHER, sollte wegen der großen Spezifität und Reichweite in den einzelnen Luesstadien häufiger als bisher angewandt werden."

Weiter berichtet M. KRUSPE (28) auf Grund von 2300 Untersuchungen mit der Trockenblut-MKR II, modifiziert von KO-DA-GUO (Fließpapiermethode), daß 98,87 % der vorgenommenen Proben negativ waren. Der Rest, nämlich 1,13 %, waren positiv, davon 3,45 % sehr stark positiv, 20,3 % stark positiv, 9,57 % positiv, 10,78 % schwach positiv und 55,93 % verdächtige Fälle. Bei den Nachuntersuchungen erwiesen sich verdächtige Ausfälle zu 10,5 % schwach positiv, zu 26 % positiv und zu 17 % stark positiv. Insgesamt wurden 105 = 0,46 % Syphiliskranke ermittelt. Die große Anzahl der verdächtigen Fälle, die sich schließlich bei der zweiten Untersuchung mit der gleichen Methode als positiv erwiesen haben, dürfte auf Ungenauigkeiten in der technischen Durchführung der T. B. R. beruhen.

M. KRUSPE schreibt ferner: "Aus organisatorischen Gründen erwies sich die Kombination der Blutuntersuchung durch die Trockenblut-Reaktion auf Lues mit der Reihenröntgenuntersuchung als sehr zweckmäßig."

J. HÄMEL (20) berichtet über 300 000 Untersuchungen, durch die 3 000 unerkannte Syphilisfälle ermittelt wurden. Die Autoren W. SAUER (43) mit 163 000 Trockenblut-Proben, J. KIRCHESCH (25) mit 27 302 Trockenblut-Proben (Methode von E. MEINICKE und R. FISCHER), Chr. NITSCHKE mit 1 015 Trockenblut-Untersuchungen, R. MÜLLER (35) mit 125 000 Proben (in diesem Falle wurden 0,8 % Syphiliskranke erfaßt), sind der Meinung, daß sich die Trockenblut-MKR II für die Untersuchung größerer Bevölkerungsgruppen als beste und geeignetste Methode bewährt hat.

W. VOSS (50) hielt die Durchführung der Trockenblut-MKR II nach CHEDIAK für die Praxis des Arztes aus technischen Gründen als nicht geeignet. Er ist der Meinung, daß sie niemals als Ersatz für die Wa. R. angesehen werden kann. Dazu äußerte sich auch H. WENDEBORN (51) auf Grund seiner 1 225

Untersuchungen (Seren von Patienten mit sicherer Lues) mit der Wa. R. und der Reaktion nach KAHN, daß die Trockenblut-Reaktion (Technik nach CHEDIAK) die anderen serologischen Lues-Reaktionen nicht ersetzen kann. Dabei konnte er eine Fehlerquote von 2,69 % bei der Trockenblut-Reaktion feststellen. Bei ungenügender Methodik, bei Vernachlässigung der quantitativen Verhältnisse, Benutzung nicht genau eingestellter Extrakte besteht bei der Trockenblut-Reaktion die Gefahr der Erhöhung von Fehlerquoten. Chr. QUITTE, P. TRÜB und W. SAUER (39) berichteten auf Grund ihrer 91 929 Untersuchungen, daß die Trockenblut-MKR II nach CHEDIAK (in der Modifikation der Filtrierpapiermethode nach GUO und der 2 Reihen - mit und ohne Soda - nach QUITTE) für die Untersuchung großer Bevölkerungsgruppen zu empfehlen ist, aber die anderen Seroreaktionen niemals ersetzen kann.

In einer Veröffentlichung im Jahre 1951 gelangte HÄMEL (21) nach Durchführung von 502 543 Untersuchungen zu der Meinung, daß sich die Trockenblut-MKR II zwar für die Reihenuntersuchung größerer Bevölkerungskreise eigne, aber nicht für die endgültige Diagnose der Lues.

Eine ähnliche Auffassung vertritt auf Grund von 27 302 Untersuchungen KIRCHESCH, der sagt, daß die Mikroreaktion als Orientierungs- oder Suchreaktion große Bedeutung habe, für die endgültige serologische Diagnose jedoch andere Untersuchungen notwendig sind. Der Autor benutzte bei seinen Untersuchungen die Trockenblut-MKR II, modifiziert nach MEINICKE und FISCHER.

Die Trockenblut-Reaktion ist eine Mikroflokkungsreaktion; sie gehört wie alle Flokkungsreaktionen zu den klassischen Seroreaktionen, welche für die Lues charakteristisch, aber nicht spezifisch sind. Infolgedessen wird der alleinige positive Ausfall einer Flokkungsreaktion bei Fehlen klinischer Zeichen nicht zur Stellung der endgültigen Luesdiagnose ausreichen. Zur Sicherung derselben müssen mehrere Reaktionen nebeneinander angestellt werden. Im Zweifelsfalle soll zur Sicherung der endgültigen Diagnose der Lues der Nelson-Test angewandt werden.

EIGENE VERSUCHE

Um die Abschwächung der Trockenblut-Proben, die längere Zeit bei Zimmertemperatur liegen geblieben waren, einerseits und die Unterschiede in der Sensibilität und Spezifität des Objektträger- und Fließpapierverfahrens andererseits feststellen zu können, haben wir 107 ambulante Patienten, die zum Teil luesverdächtig waren, zum Teil jedoch keine klinischen und anamnestischen Zeichen einer Lues zeigten, mit der unten beschriebenen Technik ") untersucht.

Wir brachten Blut auf je 4 entfettete Objektträger und 4 Filtrierpapierblättchen. Je ein Objektträger und ein Filtrierpapier wurden sofort nach dem Trocknen, nach 5, 10 und 15 Tagen untersucht, um herauszufinden, ob die Trockenblut-Präparate, wenn sie einige Tage bei Zimmertemperatur liegen bleiben, abgeschwächt werden. Im Falle einer Abschwächung sollte die Ursache gefunden und möglichst beseitigt werden.

Die Technik:

Nach der Reinigung des Ohrläppchens oder der Fingerbeere entnimmt man mit einer Lanzette oder einer FRANKESchen Nadel Blut und läßt es auf einen Objektträger bzw. ein Filtrierpapierblättchen fallen. Um ein Abspringen der zu dick ausgestrichenen Tropfen zu vermeiden, werden die Tropfen mit der Ecke eines anderen Objektträgers gleichmäßig zu einer flachen runden Scheibe von der Größe eines 5-Pfg.-Stückes verteilt. Die so hergestellten Blutpräparate läßt man bei Zimmertemperatur vollkommen lufttrocknen und kann sie dann zur Untersuchung verwenden. Nach der Angabe von E. MEINICKE und R. FISCHER defibrinieren wir das Blut nicht (wie es CHEDIAK, P. DAHR und andere Autoren durchgeführt haben). Zum Auflösen des angetrockneten Bluttropfens verwenden wir nach den Angaben von MEINICKE und FISCHER 0,05 ccm einer physiologischen NaCl-Lösung. Nach der Beschickung des Präparates mit physiologischer NaCl-Lösung bringt man es für 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur in eine feuchte Kammer "").

") Die Untersuchungen wurden im serologischen Laboratorium der Dermatologischen Univ.-Klinik München vorgenommen. Die Blutentnahmen wurden in den Ambulatorien derselben Klinik durchgeführt.

"" Mit Glasplatte verschlossene Schale, deren Boden mit feuchtem Zellstoff ausgelegt ist.

Während dieser Zeit lösen sich das Serum und der Blutfarbstoff wieder auf, so daß die Kochsalzlösung sich rötlich verfärbt.

Nach Ablauf der halben Stunde entnimmt man mit einer Platinöse (deren Durchmesser etwa 3 mm beträgt) nacheinander 2 Tropfen aus der rötlich verfärbten Flüssigkeit und setzt sie getrennt auf den freien Teil des Objektträgers. Jede Öse muß sofort nach der Benutzung in einer Glasschale mit Aqua dest. und anschließend in einer anderen mit 96%igem Alkohol abgespült und dann in einer Flamme ausgeglüht werden.

Herstellung der Extraktverdünnung für die beiden Serien der MKR II:

Man nimmt hier 4 Reagenzröhrchen, je 2 für die erste und für die zweite Serie. Für die erste Serie enthält das eine Röhrchen 0,5 ccm Original-Standard-Extrakt für die MKR II und das andere 5 ccm 3,5%ige NaCl-Lösung. Für die zweite Serie enthält das eine Röhrchen 0,5 ccm Extrakt und das andere 5 ccm 3,5%ige NaCl-Lösung und 0,01 % Soda. Alle 4 Reagenzröhrchen werden auf 56°C im Wasserbad erwärmt. Der Inhalt der beiden Röhrchen für die zweite bzw. schwache Serie wird anschließend gemischt und sofort verwendet, während man die Röhrchen der ersten Serie nach dem Mischen zum Nachreifen für genau 2 Minuten ins Wasserbad zurückstellt und dann verwendet. Die in dieser Weise hergestellten Extraktverdünnungen werden in vorgewärmte Porzellan- oder Glasschälchen gegeben. Man entnimmt mit einer oben beschriebenen Öse einen Tropfen und mischt ihn mit einem der beiden Serumptropfen. Die Präparate bleiben weiterhin in der feuchten Kammer. Um im positiven Falle eine Verstärkung der Ausflockung der Extrakt-Kolloide zu beschleunigen, bewegt man nach E. MEINICKE und R. FISCHER die feuchte Kammer auf der Tischplatte hin und her.

Die Ergebnisse werden nach einstündigem Aufenthalt der Präparate in der feuchten Kammer unter dem Mikroskop bei 80 - 100facher Vergrößerung abgelesen.

Im negativen Falle sieht man in beiden Serien ganz feine braune bis rötliche Körnchen. Bei mittelstark positiven Reaktionen zeigt das Gesichtsfeld eine intensive Flockung in der ersten und schwache bzw. fehlende Flockung in der zweiten Serie. Bei stark positiven Proben sieht man in beiden Serien starke Flockung. Bei überstark positiven Reaktionen beobachtet man diese nur in der zweiten Serie. Zeigt das Bild eine unregelmäßige, aber noch keine deutliche Flockung, so ist die Reaktion als zweifelhaft zu bezeichnen. Gelegentlich sieht man Verunreinigungen, die als Klumpen und Schollen

unregelmäßig über das Gesichtsfeld verteilt sind und von geübten Untersuchern leicht erkannt werden. Diese Verunreinigungen sind von echten, ganz schwach positiven Reaktionen durch ihre geringe Zahl und ihre unregelmäßige Verteilung zu unterscheiden. (E. MEINICKE und R. FISCHER) (31).

Wie Tabelle 2 zeigt, haben wir hier als Beispiel drei Fälle von Lues angeführt. Bei Zimmertemperatur war nach 5 Tagen keine Abschwächung der Reaktionsstärke eingetreten. Nach 10 Tagen erschienen schwach positive Proben gering abgeschwächt. Nach 15 Tagen hingegen war es bei schwach, mittel und stark positiven Proben zu einer deutlichen Abschwächung gekommen. Einwandfrei negativ geworden war jedoch keine Probe. Im Vergleich zum Objektträger zeigten die Filtrierpapiere in unseren Versuchen keine nennenswerten Unterschiede (Tabelle 2, 3 und 4).

Um die erwähnte Abschwächung zu verhindern, haben wir bei einer großen Zahl der Proben folgende Versuche gemacht:

1. Zum besseren Auslaugen der wirksamen Serumbestandteile verlängerten wir die Einwirkung der NaCl-Lösung auf die eingetrockneten Blutropfen. Auf die Trockenblutpräparate, die 10 Tage und länger bei Zimmertemperatur liegen geblieben waren, ließen wir die NaCl-Lösung anstatt 30 Minuten eine Stunde einwirken. So gelang es, bessere Resultate zu erzielen und die Abschwächung einigermaßen zu verhindern. (Tabelle 3, S. 24).
2. Ferner haben wir bei einigen Proben, die wir auch nach 5, 10 und 15 Tagen getestet hatten, den Versuch gemacht, die Abschwächung dadurch zu verhindern, daß wir die Nachreifungszeit des Extraktgemisches der ersten, starken Serie von 2 auf 4 und 6 Minuten verlängert haben. Nach den vorliegenden Ergebnissen besteht jedoch kein Unterschied zwischen einer Reifungszeit von 2, 4 und 6 Minuten (Tabelle 4, S. 25).

Um die Trockenblut-Reaktion mit anderen klassischen Reaktionen zum serologischen Luesnachweis hinsichtlich Sensibilität und Spezifität vergleichen zu können, untersuchten wir die Seren mit der Wa. R., MKR II, Citochol-, Pallida- und Trockenblut-Reaktion. Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 (s. S. 26) dargestellt.

Die Wa. R., MKR II, Citochol- und Pallida-Reaktion (S. E. R.) wurden nach der in den serologischen Laboratorien gebräuchlichen Technik durchgeführt. Als Antigen verwendeten wir für die Trockenblut-Reaktion den auch für die MKR II benötigten Original-Standard-Extrakt; für die Wa. R. einen Cardioli-

und Sitolipin-Extrakt (Technik modifiziert nach KOLMER), für die Citochol-Reaktion einen cholesternisierten Rinderherzextrakt und für die Pallida-Reaktion das von GAEHTGENS und FÜHNER entwickelte sogenannte "Pallida-Antigen".

TABELLE 2

Diagnose	T.B.R. am 1. Tag	T.B.R. nach 5 Tagen	T.B.R. nach 10 Tagen	T.B.R. nach 15 Tagen
	1. Serie	2. Serie	1. Serie	2. Serie
O	+++	++	+++	++
Lues II	P	+++	+++	++
O	++++	++++	++++	+++
Lues III	P	++++	+++	+++
O	++++	++	+++	++
Lues lat.	P	++++	++	+

Zeichenerklärung: T. B. R. = Trockenblut-Reaktion

O = Ergebnisse der Trockenblut-M. K. R. II mit Objektträgern

P = Ergebnisse der Trockenblut-M. K. R. II mit Filtrierpapier

Die geringen Schwankungen bei den positiven Versuchen beruhen darauf, daß das Arbeiten mit Platinösen keine genaue Dosierung der Mengenverhältnisse zwischen Extrakt und Serumflüssigkeit ermöglicht.

TABELLE 4

Diagnose	T. B. R. am 1. Tag						T. B. R. am 5. Tag						T. B. R. am 10. Tag						T. B. R. nach 15 Tagen					
	2 Min.		4 Min.		6 Min.		2 Min.		4 Min.		6 Min.		2 Min.		4 Min.		6 Min.		2 Min.		4 Min.		6 Min.	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Lues	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	++	+	++	+	+++	++	++	++
latens	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	++	+	++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
O	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Lues	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+++	+++	+++
latens	O	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+++	+++	+++
Lues	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
latens	P	+++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Lues	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
latens	O	+++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Lues	+	+	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+	+++	+++	+++	+++
latens	O	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Lues	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
latens	O	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Lues	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
latens	P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Zeichenerklärung:

Die Ergebnisse der I. = starken Serie der Trockenblut-M. K. R. II sind in den Tabellen links und die der II. = abgeschwächten Serie der Trockenblut-M. K. R. II rechts eingezeichnet.

O = die Ergebnisse der Objektträgermethode

P = die Ergebnisse der Filtrierpapiermethode

TABELLE 5

	T.B.R.	Wa.R. nach KOLMER	MKR II	Citochol- Reaktion	S.E.R.
Positiv	44	40	43	45	38
Negativ	56	62	62	59	65
Zweifelhaft	7	5	2	3	4
Gesamtzahl	107	107	107	107	107

Aus diesen Zahlen kann man lediglich die Tatsache erkennen, daß - bei unseren Untersuchungen - bei unbehandelter und behandelter Lues die Trockenblut-Reaktion häufiger positiv war als die Wa.R., Pallida-Reaktion (S.E.R.) und MKR II, während sie etwas weniger sensibel war als die Citochol-Reaktion.

Unter den 107 Proben, die wir bearbeitet haben, wiesen wir mit der Trockenblut-Reaktion 44 luespositive, 56 luesnegative und 7 zweifelhafte Fälle nach.

Tabelle 5 zeigt den Vergleich der Ergebnisse der Trockenblut-Reaktion mit den anderen bei uns gebräuchlichen und oben erwähnten klassischen Sero-reaktionen.

Unter 107 von uns durchgeführten Proben befanden sich Seren von 52 in Behandlung befindlichen Luespatienten, und zwar von 45 Kranken mit Lues latens, 3 mit Lues II und 4 mit Lues III. 9 klinisch nicht sichere Luesfälle wurden untersucht.

Tabelle 6 versucht, die Reichweite der Trockenblut-Reaktion in den einzelnen Luesstadien und in klinisch nicht sicheren Fällen im Vergleich zu den anderen bei uns durchgeführten klassischen serologischen Reaktionen klarzustellen.

TABELLE 6

	Anzahl d. Fälle	T.B.R.	Wa.R.nach KOLMER	MKR II	Citochol- Reaktion	S.E.R.
Lues lat.	45	36	32	35	37	30
Lues II	3	1	1	1	1	1
Lues III	4	4	4	4	4	4
luesver- dächtig	9	3	3	3	3	3
Gesamt- zahl	61	44	40	43	45	38

In zwei Fällen von Lues latens zeigte die Trockenblut-Reaktion übereinstimmend mit den anderen serologischen Reaktionen ein negatives Ergebnis. Es waren schon behandelte Luesfälle. Zweifelhaft war jedoch die Pallida-Reaktion bei einem Fall von Gonorrhoe, so daß der Nelson-Test zur endgültigen Sicherung der Diagnose herangezogen werden mußte.

Bei Akrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer konnte GRÜNEBERG in einzelnen Fällen isoliert positive Ausfälle der Pallida-Reaktion beobachten. K. MEINICKE hat durch Nachuntersuchungen von 35 Seren von Akrodermatitis chronica und durch Parallelversuche mit dem Nelson-Test feststellen können, daß diese positiven Ausfälle bei Akrodermatitis chronica in der Pallida-Reaktion unspezifischer Natur waren.

Die Trockenblut-Reaktion stimmte hier, wie Tabelle 6 zeigt, mit der MKR II wie auch der Citochol-Reaktion weitgehend überein, wohingegen der Wa.R. und S.E.R. gegenüber recht erhebliche Differenzen bestanden.

EIGENE MODIFIKATION DER TROCKENBLUT-MKR II

Über die Trockenblut-MKR II, die zum ersten Mal von dem cubanischen Serologen A. CHEDIAK im Jahre 1932 ausgearbeitet wurde, haben wir zu Beginn dieser Arbeit eingehend berichtet. CHEDIAK verdanken wir demnach, daß auch trockenes Blut zur Luesdiagnose verwendet werden kann. Seit ihrer Entstehung bis heute wurde diese Reaktion durch zahlreiche Autoren wie P. DAHR (6), KO-DA-GUO (26), J. HÄMEL (20), E. MEINICKE und R. FISCHER (31), R. FISCHER und M. TORCHI (16) u. a. modifiziert (s. Seite 10 - 13).

Wir haben uns neuerdings mit der weiteren Vereinfachung dieser Reaktion befaßt, mit dem Ziel, einerseits ihre Sensibilität und Spezifität, die von einigen Autoren wie VOSS (50), Chr. QUITTE, P. TRÜB und W. SAUER (39) u. a. zu gering empfunden wird, zu erhöhen, andererseits die Nachteile zu beseitigen. Diese bestanden in der Anwendung von Platinösen (E. MEINICKE und R. FISCHER) und Übertragung des Reaktionsgemisches auf einen anderen Objektträger (CHEDIAK-DAHR), wodurch die Gefahr einer Verwechslung größer wird.

Wir haben versucht, diese Nachteile der Trockenblut-Reaktion durch Änderung der Technik zu umgehen und die Reaktion einfacher und zeitsparender zu gestalten, ohne ihre Zuverlässigkeit zu gefährden.

Die Technik dieser kombinierten Methode ist folgende:

Man entnimmt mit einer Lanzette oder FRANKESchen Nadel das Blut aus dem Ohr läppchen oder der Fingerbeere des Patienten und läßt zwei Tropfen getrennt auf ein Filtrierpapierblättchen fallen. Die so hergestellten Präparate läßt man bei Zimmertemperatur an der Luft trocknen und kann sie dann zur Untersuchung verwenden bzw. verschicken. Nach dem Antrocknen der Präparate werden mit einer Pinzette die beiden je mit einem Tropfen Blut durchtränkten Papierkreise vorsichtig abgerissen und auf einem hohlgeschliffenen Objektträger (in einem Abstand von etwa 2 - 3 cm) nebeneinander mit je 0,05 ccm (= 1 Tropfen) physiologischer NaCl-Lösung (0,9%ig) überschichtet.

Nach der Beschickung der Präparate mit NaCl-Lösung bringt man sie für 30 Minuten bei Zimmertemperatur in eine feuchte Kammer. Während dieser Zeit lösen sich das Serum und der Blutfarbstoff wieder auf, so daß sich

die Lösung rötlich verfärbt.

Nach Ablauf einer halben Stunde entfernt man mit einer Pinzette die Papierblättchen von dem Objektträger und gibt mit einer Pipette je einen Tropfen (etwa 0,05 ccm) des Extraktgemisches hinzu.

Bei dieser Technik, bei der mit 2 Serien gearbeitet wird, nimmt man 4 Reagenzröhrchen, je 2 für die erste und für die zweite Serie. Für die erste Serie enthält das eine Röhrchen 0,5 ccm Original-Standard-Extrakt für die MKR II mit einem Tropfen 1%iger alkoholischer Tolu-Balsam-Lösung, das andere 5 ccm 3,5%ige NaCl-Lösung.

Für die zweite Serie enthält das eine Röhrchen 0,5 ccm Meinicke-Extrakt und das andere 5 ccm 3,5%ige NaCl-Lösung und 0,01 % Soda.

Die 4 Reagenzgläser läßt man so lange im Wasserbad bei 56°C stehen, bis die Temperatur der darin befindlichen Flüssigkeit 56°C beträgt. Der Inhalt der beiden Röhrchen für die zweite, schwache Serie wird nach Ablauf dieser Zeit gemischt und sofort verwendet. Extrakt- und NaCl-Lösung für die erste Serie werden gemischt, zum Nachreifen für 2 Minuten ins Wasserbad zurückgestellt und dann pipettiert. Die in dieser Weise hergestellte Extraktverdünnung wird mit einer Pipette aufgezogen und auf jeden Serومتropfen ein Tropfen (etwa 0,05 ccm) des Extraktgemisches hinzugegeben. Die Präparate kommen wieder in die feuchte Kammer.

Um im positiven Falle eine Verstärkung der Ausflockung der Extraktkolloide zu erreichen, bewegt man die feuchte Kammer während der einstündigen Reaktionszeit mehrmals auf der Tischplatte hin und her.

Die Ergebnisse werden nach einstündigem Aufenthalt der Präparate in der feuchten Kammer unter dem Mikroskop bei ca. 80 - 100facher Vergrößerung abgelesen (Ablesung s. Seite 8).

Wir haben 102 ambulante Patienten, darunter 62 behandelte Luiker aller Stadien, mit der oben beschriebenen Technik untersucht. Die von uns gearbeitete Technik der Trockenblut-MKR II haben wir mit den Methoden von MEINICKE und FISCHER, FISCHER und TORCHI sowie HÄMEL verglichen, um herauszufinden, welche modifizierte Technik der Trockenblut-MKR II sich bei den verschiedenen Lues-Stadien am besten bewährt hat. Als Antigen verwendeten wir für alle 4 Trockenblut-Reaktionen den Original-Standardextrakt für die MKR II und die Technik wurde genau nach den Vorschriften der einzelnen Verfasser durchgeführt. Als Zusatz zur Extraktverdünnung für die

Modifikation nach J. HÄMEL verwendeten wir eine 1%ige alkoholische Tolu-Balsam-Lösung.

Wir erhielten bei unseren 102 Vergleichsuntersuchungen folgende Ergebnisse:

TABELLE 7

Lues-Stadium	Anzahl d. Fälle	TBR. nach MEINICKE u. FISCHER	TBR. nach FISCHER u. TORCHI	TBR. nach J. HÄMEL	TBR. eigene Technik
Lues lat.	50	34	36	41	45
Lues II	9	7	7	7	7
Lues III	1	1	1	1	1
Lues conn.	2	2	2	2	2
Gesamtzahl	62	44	46	51	55

Tabelle 7: Vergleichende Untersuchungen der 4 verschiedenen Trockenblut-Modifikationen bezüglich der Reichweite in den einzelnen Lues-Stadien.

Bei 50 Lues-latens-Patienten ergab die eigene Technik der T. B. R. 45 positive Ausfälle. Unter 40 nicht Lueskranken trat bei eigener Technik eine unspezifisch verdächtige Reaktion auf; unspezifisch positive Reaktionen fanden sich jedoch keine.

Bei der von E. MEINICKE und R. FISCHER modifizierten Technik ergaben sich 34 positive und 2 unspezifisch schwach positive Reaktionen.

Die modifizierte Trockenblut-MKR II nach R. FISCHER und M. TORCHI zeigte bei 50 Lues-latens-Proben 36 positive und bei 40 nichtluetischen Fällen 3 unspezifisch schwach positive Reaktionen sowie 2 verdächtige Ausfälle.

Bei der Trockenblut-MKR II, modifiziert von J. HÄMEL, ergaben sich in 50 Lues-Fällen 41 positive Ergebnisse. Bei 40 Nichtluetikern sind 5 unspezifisch schwach positive und 2 verdächtige Proben zu verzeichnen.

Bei den 9 Fällen von Lues II, einem von Lues III und 2 von Lues connata zeigten sich bei den 4 verschiedenen Trockenblut-Modifikationen übereinstimmend positive Ergebnisse.

DISKUSSION

Die Trockenblut-MKR II stellt technisch hinsichtlich Kosten, Schnelligkeit und Blutentnahme weitaus geringere Anforderungen als etwa die Wa.R. oder die Flockungsreaktionen. Ein sehr sorgfältiges Vorgehen ist jedoch notwendig, da es durch technische Fehler zu unspezifisch positiven Ausfällen kommen kann.

Seit A. CHEDIAK im Jahre 1932 die Technik der Trockenblut-MKR II veröffentlicht hatte, wurde von zahlreichen Autoren versucht, diese Reaktion durch Modifikationen zu vereinfachen und ihre Sensibilität zu erhöhen. Die Ergebnisse dieser Versuche sowie deren Vergleich mit den Makro-Reaktionen werden in der Literatur so unterschiedlich beurteilt, daß es nahezu unmöglich ist, daraus zwingende Schlüsse zu ziehen. Als Beispiel seien hier nur zwei verschiedene Auffassungen über eine Technik der Trockenblut-MKR II erwähnt:

D. G. R. FINDEISEN (14) hielt die Trockenblut-MKR II nach CHEDIAK für eine vollwertige Lues-Reaktion, die der Wa.R. an Spezifität und Sensibilität überlegen ist. W. VOSS (50) hingegen behauptet, eben diese Reaktion sei unspezifisch und könne niemals als Ersatz für die Wa. R. angesehen werden.

Bei unseren Vergleichsuntersuchungen konnten wir hinsichtlich der Sensibilität eine geringe Überlegenheit der Trockenblut-Reaktion - modifiziert nach der GUO-Fließpapiermethode und dem MEINICKE und FISCHER-Objektträgerverfahren - über die Wa. R. feststellen und zwar bei behandelten Lues-latens-Fällen.

Die Trockenblut-MKR II zeigte bei unseren Versuchen eine relative Übereinstimmung mit der MKR II, während die Citochol-Reaktion etwas empfindlicher war. Bei Lues II, III und Lues connata wies sie einen ähnlichen Grad an Sensibilität auf wie die Wa.R., MKR II, Pallida- und die Citochol-Reaktion.

Die bei Untersuchung auf Objektträgern einerseits und auf Filtrierpapier

andererseits zu Tage getretenen unterschiedlichen Ergebnisse der Trockenblut-MKR II waren unerheblich.

Die Trockenblut-Präparate erfuhren nach zehntägiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur eine allmählich zunehmende Abschwächung. Wir konnten feststellen, daß der Beginn dieser zeitlich bedingten Abschwächung dadurch hinausgeschoben werden kann, daß die zum Auflösen der Trockenblut-Präparate notwendige NaCl-Einwirkung auf 60 Minuten verlängert wird. Eine Verstärkung der positiven Ausfälle durch Verlängerung der Nachreifungszeit des Extraktgemisches für die erste Serie gelang uns jedoch nicht.

Bei dem Vergleich mit anderen Modifikationen der Trockenblut-MKR II bewies die von uns ausgearbeitete Technik eine etwas größere Genauigkeit hinsichtlich Sensibilität und Spezifität. Dies hängt nach unserer Meinung mit folgenden Umständen zusammen:

1. Die Verwendung von Filtrierpapier-Blättchen besitzt gegenüber dem Objektträgerverfahren (A. CHEDIAK, P. DAHR, R. FISCHER und M. TORCHI u. a.) den Vorzug, daß das Antrocknen des Blutropfens auf dem Filtrierpapier ein Abspringen und dadurch den Verlust des Untersuchungsmaterials verhindert: ein Ereignis, welches bei der Objektträgermethode immer wieder eintritt und eine gelegentliche Unzuverlässigkeit in puncto Quantität nach sich zieht. Die Auflösung des Blutropfens auf dem isolierten Papierstückchen ergibt eine reinere Reaktionsflüssigkeit, die ein erstaunlich klares Bild unter dem Mikroskop zeigt; dadurch wird im negativen Falle eine Vortäuschung positiver Ergebnisse verhindert. Das Filtrierpapier wirkt nämlich im Sinne eines Filters, der eine Vermengung ungelöster Blutreste und Serumbestandteile mit der Reaktionsflüssigkeit weitgehend verhindert.
2. Die Durchführung der Reaktion mit 2 Serien ermöglicht einerseits die Erfassung überstark positiver Proben - wie dies E. MEINICKE und R. FISCHER wiederholt betont haben -, andererseits die Gewinnung eines genaueren Bildes über den quantitativen Reaktionsausfall (KO-DA-GUO, E. MEINICKE und R. FISCHER).
3. Der Zusatz von Tolu-Balsamlösung zu der Extraktverdünnung der ersten, starken Serie - wie sie J. HÄMEL bei der Trockenblut-Reaktion verwendet hat - bewirkt eine Verstärkung der Flockung im positiven Falle.
4. Das Arbeiten mit 1 ccm-Tropfpipetten bietet gegenüber dem Platinösen-

Verfahren (E. MEINICKE und R. FISCHER) eine schnellere Verarbeitungsmöglichkeit; es wird dadurch eine Abkühlung bzw. längeres Nachreifen der empfindlichen Extraktverdünnung verhindert. Die Tropfpipette ermöglicht im Gegensatz zu den Platinösen eine genauere Dosierung des Extraktgemisches durch gleichmäßige Tropfenbildung und dadurch eine exaktere quantitative Bewertung der Proben. Außerdem wird durch die schnellere Verarbeitung des Reaktionsgemisches ein Austrocknen der Präparate, welches das Ablesen erschweren oder sogar unmöglich machen kann, vermieden.

Die neue Technik bietet demnach Vorteile in Bezug auf Genauigkeit und Zuverlässigkeit. Selbstverständlich werden größere Versuchsserien notwendig sein, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

ZUSAMMENFASSUNG

Zunächst wird auf die Geschichte der Lues-Serologie, sowohl der Mikro- als auch der Makroreaktionen, eingegangen.

Im folgenden Abschnitt wird über das Wesen der Trockenblut-MKR II sowie ihre Entwicklung und die im Laufe der Zeit von den zahlreichen Autoren durchgeführten Modifikationen berichtet. Insbesondere wurden die Modifikationen von P. DAHR, KO-DA-GUO, HÄMEL, VOGT, MEINICKE und FISCHER, FISCHER und TORCHI angeführt.

Es wird ferner über eine quantitative Trockenblut-MKR II nach K. MEINICKE berichtet.

Weiterhin wird die Bedeutung der Trockenblut-Reaktion und ihre Verwendbarkeit für die Luesdiagnostik erläutert. Die Vorzüge der Trockenblut-MKR II hinsichtlich Schnelligkeit, Blutentnahme, Kosten, Spezifität und Sensibilität gegenüber anderen klassischen Seroreaktionen werden ausführlich diskutiert.

In eigenen Versuchen haben wir bei 107 Patienten den Ausfall der Trockenblut-MKR II mit den Ergebnissen der Wa.R., MKR II, Citochol- und Pallida-Reaktion verglichen. Wir fanden bei unseren Versuchen, daß die Trockenblut-MKR II im Vergleich zu der Wa.R. und Pallida-Reaktion eine etwas größere Sensibilität besaß. Die Übereinstimmung mit der MKR II war besonders groß. Der Extrakt für die Citochol-Reaktion war besonders empfindlich

eingestellt. Dies erklärt die etwas größere Sensibilität der Citrochol-Reaktion bei unseren Vergleichsuntersuchungen.

Um die Sensibilität der Trockenblut-MKR II zu erhöhen, wurden folgende Versuche durchgeführt:

- a) Die Nachreifungszeit des Extraktgemisches im Wasserbad wurde von 2 auf 4 und 6 Minuten verlängert, wobei wir keine wesentlichen Unterschiede beobachten konnten.
- b) Bei den Trockenblutpräparaten, die länger als 10 Tage bei Zimmertemperatur liegen geblieben waren, verlängerten wir die Einwirkungszeit der NaCl-Lösung von 30 auf 60 Minuten. Es gelang hierdurch, bessere Resultate zu erzielen und die Abschwächung bis zu einem gewissen Grade zu verhindern.

Schließlich wird über eine eigene Technik der Trockenblut-MKR II berichtet, die wir bei 102 Paralleluntersuchungen mit den Modifikationen der Trockenblut-MKR II von J. HÄMEL, E. MEINICKE und R. FISCHER sowie R. FISCHER und M. TORCHI verglichen. Hierbei zeigte sich, daß die neue Technik mit einer Tropfpipette und verstärktem Extrakt-Kochsalzgemisch manche Vorteile hinsichtlich Genauigkeit und Zuverlässigkeit bietet.

LITERATUR

1. Blaich, W. und U. Gerlach:
Dermat. Wschr. 131, 342 (1955)
2. Bohme, G.:
Klin. Wschr. 1937, 1026.
3. Broscheit, A.:
Zschr. Immunit.-Forsch. 106, 50 (1949).
4. Chediak, A.:
Simplf. of Syphilis Havanna, Cuba, 1948.
5. Chediak, A.:
Med. Klin. 1948, 113.
6. Dahr, P.:
Dtsch. med. Wschr. 1934, 94.
7. Dahr, P.:
Münch. med. Wschr. 1934, 1723.
8. Dahr, P.:
Münch. med. Wschr. 1938, 20.
9. Dahr, P.:
Dtsch. med. Wschr. 1952, 400.
10. Doepfmer, R.:
Dermat. Wschr. 1956, 32.
11. Ernst, O. und K. Mühlens:
Arch. Dermat. 188, 708 (1950).
12. Findeisen, D. G. R.:
Zschr. ärztl. Fortbild. 44, 373 (1950).
13. Findeisen, D. G. R.:
Dtsch. med. Wschr. 1951, 603.
14. Findeisen, D. G. R.:
Dtsch. Gesd. Wes. 1952, 212.
15. Fischer, R.:
Dtsch. med. Wschr. 1941, 1367.
16. Fischer, R. und M. Torchi:
Hautarzt 2, 306 (1951).
17. Fischer, R.:
Med. Klin. 1954, 1287.
18. Fischer, R., I. Faust, H. Meyer und W. Wiegaut:
Medizinische Stuttgart 1955.
19. Güldner, P.:
Dtsch. Gesd. Wes. 1954, 316.
20. Hämel, J.:
Med. Klin. 1949, 47.
21. Hämel, J.:
Wien. med. Wschr. 1951, 916.

22. Henneberg, G. und H. Eyer:
Zbl. Bakt. Abt. I., Orig. 162, (1957). (aus
Heft 1/3)
23. Hesse, P. G.:
Dtsch. Gesd. Wes. 1952, 215.
24. Kathe, J.:
Dtsch. Gesd. Wes. 1948, 603.
25. Kirchesch, J.:
Zschr. Haut- Geschl.-Krk. X, 504 (1951).
26. Ko-Da-Guo:
Dtsch. med. Wschr. 1938, 675.
27. Ko-Da-Guo:
Dtsch. med. Wschr. 1938, 1035.
28. Kruspe, M.:
Hippokrates 1949, 37.
29. Meinicke, E.:
Dermat. Wschr. 1930, 42.
30. Meinicke, E. und R. Fischer:
Med. Welt 1940, 795.
31. Meinicke, E. und R. Fischer:
Klin. Wschr. 1939, 1060.
32. Meinicke, K.:
Fortschr. prakt. Dermat. 2, 257 (1955).
Springer Verlag Heidelberg.
33. Meinicke, K.:
Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 166, 104 (1956).
34. Meinicke, K.:
Hautarzt 8, 23 (1957).
35. Müller, R.:
Münch. med. Wschr. 1938, 756.
36. Nahmacher, E.:
Dermat. Wschr. 132, 1315 (1955).
37. Nitsche, Chr.:
Dtsch. Gesd. Wes. 1949, 1180.
38. Obelt, L. und Th. Meny:
Dtsch. med. Wschr. 1950, 1043.
39. Quitte, Chr., P. Trüb und W. Sauer:
Med. Mschr. 7, 507 (1953).
40. Rossberg, J.:
Dermat. Wschr. 130, 879 (1954).
41. Sauer, W.:
Ärztl. Wschr. 1950, 228.
42. Sauer, W. und I. Mattihsen:
Ärztl. Wschr. 1952, 159.

43. Sauer, W.: Med. Wschr. 8, 668 (1954).
44. Schaller, E.: Zschr. Hyg. 136, 19 (1953).
45. Schlirp, K.: Klin. Wschr. 1950, 418.
46. Schlirp, K., Fr. Pfeufer und J. Thierse:
Zschr. Hyg. 132, 137 (1951).
47. Schneeweiss, U.: Zschr. inn. Med. 9, 667 (1954).
48. Vogt: Med. Welt 1938, 1802.
49. Von der Heydt, A.: Med. Wschr. 1948, 113.
50. Voss, W.: Dermat. Wschr. 1937, 1204.
51. Wendeborn, H.: Dermat. Wschr. 1937, 1173.
52. Wohlfahrt, P.: Zschr. ärztl. Fortbild. 44, 370 (1950).
53. Kolle und Evers: Dtsch. med. Wschr. 1926, 557
54. Kolle, W. und H. Hetsch:
Experimentelle Bakteriologie und Infektions-
krankheiten, Berlin: Urban und Schwarzenberg
1942.

Insbesondere bin ich meinem verehrten Referenten,
Herrn Priv. Doz. Dr. Kurt MEINICKE, für seine
freundliche Hilfe zu ständigem Dank verpflichtet.

Danken möchte ich ferner der Ambulanzhilfe Frl.
S. PFLÜGER sowie den technischen Assistentinnen
Frl. H. SCHMIDT und Frl. W. JUMMERSPACH
für ihre Hilfsbereitschaft.

LEBENS LAUF

Ich, Enayatollah YAZDANI, wurde am 21.6.1931 als Sohn des Kaufmanns Rostam Yazdani und seiner Ehefrau Dowlat in Yazd/Iran geboren. 1952 beendete ich meine Schulausbildung mit dem Abitur in Teheran. Im März 1953 kam ich nach Deutschland und begann im Mai 1953 mein medizinisches Studium in Heidelberg. Ende des Sommer-Semesters 1955 bestand ich die ärztliche Vorprüfung an der dortigen Universität. Die ersten zwei klinischen Semester studierte ich weiterhin in Heidelberg und kam zu Beginn des 8. Semesters nach München. Im Winter-Semester 1958/59 legte ich mein medizinisches Staatsexamen an der Ludwig-Maximilians-Universität in München ab.

